

PCT/JP 2004/010741

日 本 国 特 許 庁

21.07.2004

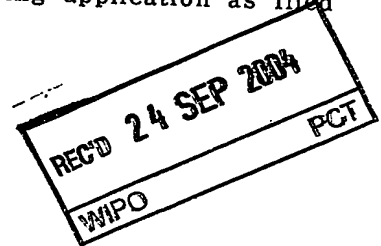
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月24日

出 願 番 号  
Application Number: PCT/JP03/09393

出 願 人  
Applicant (s): 萬有製薬株式会社  
今村 英朗  
角南 聡  
平野 篤  
大久保 満  
赤尾 淳史

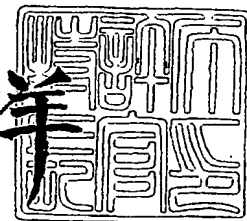


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004 年 9 月 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

出証平 16-500325

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年07月24日（24.07.2003）木曜日 14時08分58秒

PCT-0307

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	PCT/JP03/09393
0-2	国際出願日	24.07.03
0-3	(受付印)	PCT International Application 日本国特許庁
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際 出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理 官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	PCT-0307
I	発明の名称	結晶形態の6-N-ピリジルメチルアミノインドロカ ルバゾール化合物
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	萬有製薬株式会社
II-4en	Name	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5ja	あて名:	103-8416 日本国 東京都 中央区
II-5en	Address:	日本橋本町2丁目2番3号 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03 (3270) 3222
II-9	ファクシミリ番号	03 (3270) 3216

III-1 III-1-1 III-1-2 III-1-4j a III-1-4e n III-1-5j a  III-1-5e n  III-1-6 III-1-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  国籍 (国名) 住所 (国名)	<b>出願人及び発明者である (applicant and inventor)</b> <b>米国のみ (US only)</b> <b>今村 英朗</b> <b>IMAMURA, Hideaki</b> <b>300-2611 日本国</b> <b>茨城県 つくば市</b> <b>大久保3番地</b> <b>萬有製薬株式会社 つくば研究所内</b> <b>c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba</b> <b>Research Institute</b> <b>3, Okubo</b> <b>Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611</b> <b>Japan</b> <b>日本国 JP</b> <b>日本国 JP</b>
III-2 III-2-1 III-2-2 III-2-4j a III-2-4e n III-2-5j a  III-2-5e n  III-2-6 III-2-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  国籍 (国名) 住所 (国名)	<b>出願人及び発明者である (applicant and inventor)</b> <b>米国のみ (US only)</b> <b>角南 聡</b> <b>SUNAMI, Satoshi</b> <b>300-2611 日本国</b> <b>茨城県 つくば市</b> <b>大久保3番地</b> <b>萬有製薬株式会社 つくば研究所内</b> <b>c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba</b> <b>Research Institute</b> <b>3, Okubo</b> <b>Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611</b> <b>Japan</b> <b>日本国 JP</b> <b>日本国 JP</b>
III-3 III-3-1 III-3-2 III-3-4j a III-3-4e n III-3-5j a  III-3-5e n  III-3-6 III-3-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  国籍 (国名) 住所 (国名)	<b>出願人及び発明者である (applicant and inventor)</b> <b>米国のみ (US only)</b> <b>平野 篤</b> <b>HIRANO, Atsushi</b> <b>300-2611 日本国</b> <b>茨城県 つくば市</b> <b>大久保3番地</b> <b>萬有製薬株式会社 つくば研究所内</b> <b>c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba</b> <b>Research Institute</b> <b>3, Okubo</b> <b>Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611</b> <b>Japan</b> <b>日本国 JP</b> <b>日本国 JP</b>

III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-4-1	この欄に記載した者は	
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4j a	氏名 (姓名)	
III-4-4e n	Name (LAST, First)	
III-4-5j a	あて名:	
III-4-5e n	Address:	大久保 満 OHKUBO, Mitsuru 300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-4-6	国籍 (国名)	
III-4-7	住所 (国名)	
III-5	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-5-1	この欄に記載した者は	
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	
III-5-4j a	氏名 (姓名)	
III-5-4e n	Name (LAST, First)	
III-5-5j a	あて名:	
III-5-5e n	Address:	赤尾 淳史 AKAO, Atsushi 444-0858 日本国 愛知県 岡崎市 上六名 3-9-1 萬有製薬株式会社 合成技術研究所内 c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., Process Research, Process R&D, Laboratories for Technology Development 9-1, Kamimutsuna 3-chome Okazaki-shi, Aichi 444-0858 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-5-6	国籍 (国名)	
III-5-7	住所 (国名)	
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名	共通の代表者 (common representative)
IV-1-1ja	下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	
IV-1-1en	名称	
IV-1-2ja	Name	
IV-1-2en	あて名:	
IV-1-2en	Address:	
IV-1-3	電話番号	萬有製薬株式会社 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. 103-8416 日本国 東京都 中央区 日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan 03(3270)3222 03(3270)3216
IV-1-4	ファクシミリ番号	

特許協力条約に基づく国際出願願書

4/5

原本（出願用） - 印刷日時 2003年07月24日（24.07.2003）木曜日 14時08分58秒

PCT-0307

V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	<p>AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国</p> <p>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国</p> <p>EP: AT BE BG CH&amp;LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国</p> <p>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国</p>
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	<p>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&amp;LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW</p>
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI	優先権主張	なし (NONE)
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て (米国を指定国とする場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-

特許協力条約に基づく国際出願願書

5/5

原本（出願用） - 印刷日時 2003年07月24日（24.07.2003）木曜日 14時08分58秒

PCT-0307

IX	照合欄		
IX-1	願書（申立てを含む）	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-2	明細書	5	-
IX-3	請求の範囲	41	-
IX-4	要約	5	-
IX-5	図面	1	EZABST00.TXT
IX-7	合計	8	-
		60	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	✓	-
IX-9	個別の委任状の原本	✓	-
IX-17	PCT-EASYディスク	-	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		フレキシブルディスク
IX-20	国際出願の使用言語名:	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印		
X-1-1	名称	萬有製薬株式会社	



受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	24.07.03
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	✓

国際事務局記入欄

II-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

## 明 細 書

結晶形態の6-N-ピリジルメチルアミノインドロカルバゾール化合物

### 5 技 術 分 野

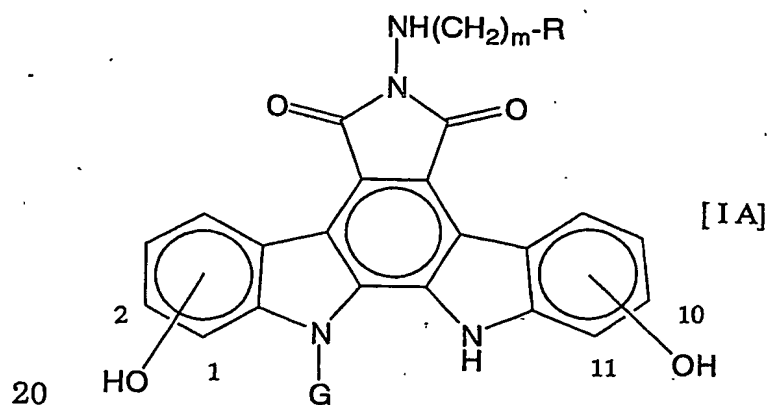
本発明は、医薬の分野で有用であり、具体的には腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する、新規な結晶形態のインドロピロロカルバゾール誘導体の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物、その製法、及びそれを有効成分として含む医薬組成物などに関する。

10

### 背 景 技 術

我々は、抗がん活性を有する新規インドロピロロカルバゾール誘導体を見出し、かかる一連の化合物について特許出願をしてきた（米国特許第5591842号明細書、米国特許第5668271号明細書、米国特許第5804564号明細書、  
15 米国特許第5922860号明細書、国際公開第95/30682号パンフレット、国際公開第96/04293号パンフレット、国際公開第98/0743号パンフレット、欧州特許出願公開公報第0528030号明細書、特開平10-245390号公報など）。

ここで、特開平10-245390号明細書には、下記の式：



20

〔式中、Rは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれる1又は2個の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フリル基又はチエニル基（但し、置

換基として低級アルコキシ基を有する場合は、同時にヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれるもう一つの置換基を有する)を示し、 $m$ は、1～3の整数を示し、 $G$ は、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示し、インドロピロカルパゾール環上の

5 ヒドロキシ基の置換位置は、1位と11位又は2位と10位である]で表される化合物が記載されている。しかしながら、この明細書には当該化合物の結晶形についての記載も示唆もない。現に当該明細書に記載の製法で実施例化合物を合成・単離すると非晶質であることが確かめられている。

上記化合物を実際の抗腫瘍剤として市場化する場合には、その化合物の物理化学的安定性の面からみて結晶形態であることが望ましい。特に上記化合物の非晶形の固体は安定性が不十分であり、通常条件で長期間保存すると、変色し、純度の低下をきたす。また、仮に上記化合物を非晶固体あるいは液剤として市場化するとしても、該非晶形固体を実質的に純粋なものとして製造するためには複雑な精製工程を要し、結晶化による精製工程なしには実際の市場化には種々問題

10 がある。

15

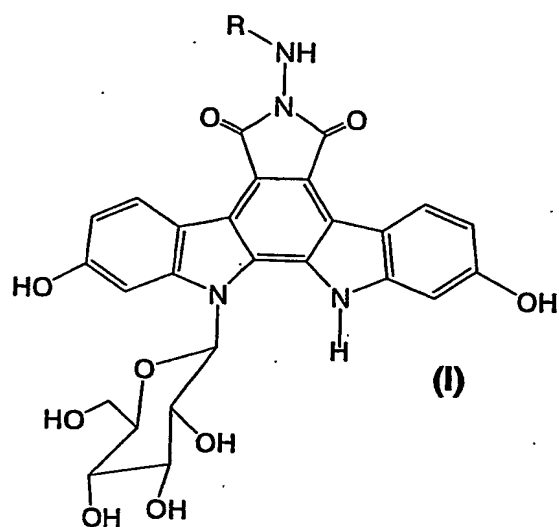
このように、結晶形態である上記インドロカルパゾール化合物を得ることは極めて重要なことにも関わらず、これまで上記化合物の結晶について詳細な検討はなされてこなかった。

## 20 発明の開示

本発明者らは、非晶形であることに由来する上記の問題を解決すべく鋭意研究した結果、上記式(I A)で示される化合物の中で、結晶形態の化合物を見だし、本発明を完成した。

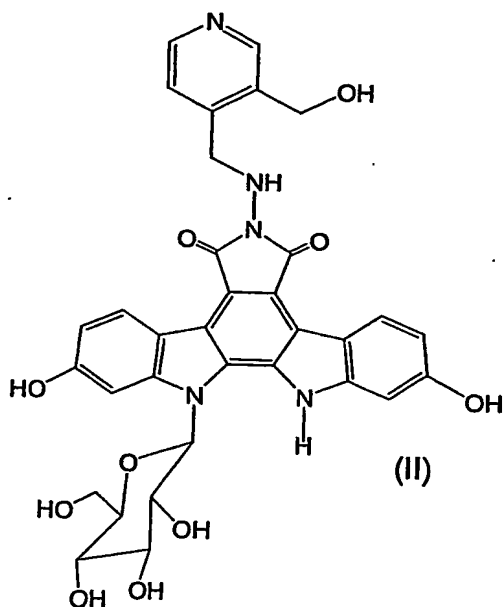
本発明は、下記式(I)：





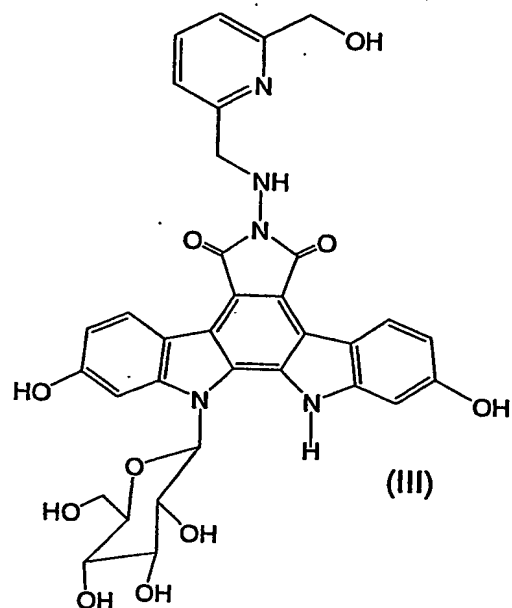
(式中、Rは、無置換又はヒドロキシメチル基で置換されたピリジルメチル基を表す。)で示される結晶形態の6-N-ピリジルメチルアミノ-12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシ-12-β-D-グルコピラノシル-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンの遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物に関する。

本発明は、好ましくは、結晶形態の下記式 (II) :

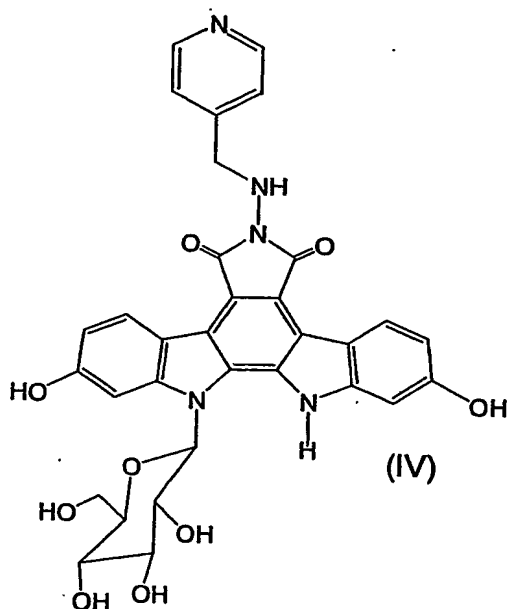


で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物 ;

10 結晶形態の下記式 (III) :



で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物；或いは、結晶形態の下記式（I V）：



- 5 で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物に関する。

ここで、結晶形態の上記式（I）で示される化合物の遊離塩基と、結晶形態の上記式（I）で示される化合物の医薬上許容される塩（以下、「分子内塩」という。）を比べると、特に注射剤としての処方に関しては、その水溶性の向上及び製剤上、添加剤を多量に添加する必要がないと期待されることなどから、結晶形

10

態の上記式 (I) で示される化合物の分子内塩であることが望ましい。

なお、特開平 10-245390 号明細書には、上記式 (IV) で示される化合物の具体的な構造及び製法の開示はないので、新規な化合物であると認められる。当該化合物の製法は、実施例 7-1 に記載する。

5

また、本発明は、さらに好ましくは、結晶形態である上記式 (II) で示される化合物の塩酸塩、硫酸塩、若しくはメタンスルホン酸塩；

結晶形態である上記式 (III) で示される化合物の塩酸塩、硫酸塩、若しくはメタンスルホン酸塩；又は

10 結晶形態である上記式 (V) で示される化合物の塩酸塩、硫酸塩、若しくはメタンスルホン酸塩に関する。

また、本発明は、好ましくは、結晶形態である上記式 (II)、(III)、又は (V) で示される化合物の溶媒和物に関する。

15 本発明は、さらに好ましくは、結晶形態である上記式 (II) で示される化合物のメタンスルホン酸塩のエタノール和物に関する。

本発明は、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態である上記式 (I) で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物に関する。

20 また、本発明は、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態である上記式 (I) で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物を有効成分として含む、抗がん剤に関する。

さらに、本発明は、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態の上記式 (I) で示される化合物を用いた、注射用抗がん剤に関する。

5 また、本発明は、好ましくは、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態の上記式 (II)、(III) 又は (V) で示される化合物を用いた、注射用抗がん剤に関する。

ここで、本明細書で用いる「結晶形態」とは、固体であって、その内部構造が三次元的に構成原子の規則正しい繰り返しでできているものをいい、結晶多形を

含む。一方、「非晶形」とは、結晶状態ではない、アモルファス（無定形）の状態をいう。

本明細書で用いる「遊離塩基」とは、塩基分子が酸又は水素イオンと結合していない状態をいう。

- 5 本明細書で用いる「医薬上許容される塩」とは、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、過塩素酸等の無機酸；例えば酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、アスコルビン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸；例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等との付加塩が挙げられ、好ましくは、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸との付加塩であり、さらに好ましくは、塩酸、硫酸、又はメタンスルホン酸との付加塩である。

本明細書で用いる「溶媒和物」とは、溶媒の結合した化合物をいい、例えば、エタノール和物、水和物等である。

- 15 本明細書で用いる「薬学的に許容される担体若しくは希釈剤」という用語は、溶剤〔例えば、水、生理食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、グリセリン、植物オイルなど〕；添加剤〔例えば、賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、芳香剤、緩衝剤、さらに可溶化剤、又は防腐剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、あるいは抗酸化剤〕などを含む。

- 20 本明細書で用いる「抗がん剤」は、「がん」患者を治療するための「製剤」であり、「がん」とは、固形がん及び造血器がんをいう。ここで、固形がんは、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などであり、好ましくは、結腸がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、頭頸部がん、胃がん、膵がん、肝がん、卵巣がんであり、さらに好ましくは、結腸がん、非小細

胞肺がん、頭頸部がんである。一方、造血器がんとしては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫などである。また、「製剤」とは、経口製剤及び非経口製剤を含む。経口製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などであり、一方、非経口製剤としては、例えば、溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の製剤、具体的には、注射剤、点滴剤などであり、好ましくは、静脈内注射剤又は静脈内点滴剤であり、さらに好ましくは静脈内点滴剤である。これらの静脈内注射剤及び静脈内点滴剤は、予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な担体（添加物）を加えたものを用時溶解する形態もとる得る。

10

次に、結晶形態である式（I）で示される化合物の製法を記載する。

本発明は、結晶形態の上記式（I）で示される化合物の製造方法であって、

- ・非晶形の上記式（I）で示される化合物に対して、1等量から100等量の対応する酸を含むか又は適量の酢酸を含んでもよい有機溶媒溶液を、その濃度が50mg/Lから1g/Lになるように加える工程、
- ・得られた溶液を加熱環流する工程、
- ・必要に応じて、得られた溶液を濾過することにより不溶物を除去する工程、
- ・得られた溶液から溶媒を留去し、濃縮する工程、
- ・得られた固体の懸濁溶液を加熱環流する工程、
- 20 ・得られた懸濁溶液を0℃から35℃に冷却する工程、及び
- ・得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法に関する。当該方法のより具体的な実施形態は、下記の製法1及び製法2である。

#### 製法1（上記式（I）で示される化合物の分子内塩結晶の場合）

- 25 非結晶形の式（I）で示される化合物に対し、1等量から100等量、好ましくは、5から20等量の対応する酸（塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等）を含む、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホル

ム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶液からなる群から選択される溶液； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれら混合溶媒からなる群から選択される溶液； さらに好ましくは、メタノール溶液を、  
 5 その溶液の濃度が50 mg/Lから1 g/Lになるように加え、5分から200時間、好ましくは、10から20時間、さらに好ましくは15時間、加熱還流する。

得られた溶液中、完全に溶解しないものがある場合には、常圧もしくは減圧下濾過して不溶物を除く。次に、その溶媒を常圧もしくは減圧下で1/3から1/10になるまで濃縮留去すると固体が析出する。

- 10 析出した固体の懸濁溶液をそのまま1時間から200時間、好ましくは、10時間から20時間、さらに好ましくは15時間、加熱還流する。

得られた懸濁溶液を0℃から35℃に冷却した後、得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量の、ジメチルスルホキシド、*N, N*-ジメチルアセトアミド、*N, N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、  
 15 *tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； さらに好ましく  
 20 は、メタノール又はエタノールで、1回から数回洗浄する。

- 得られた固体を25℃から80℃、好ましくは40℃で、0.5時間から100時間、減圧下乾燥すると固体が得られる。得られた固体を適量の、ジメチルスルホキシド、*N, N*-ジメチルアセトアミド、*N, N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、  
 25 エーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； さらに好ましくはエタノールに懸濁し、40℃

から130℃、好ましくは、70℃から80℃、さらに好ましくは75℃で0.1時間から200時間、好ましくは15時間から25時間、さらに好ましくは、20時間、加熱攪拌する。

- 得られた反応液を0℃から35℃、好ましくは室温に冷却した後、得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量の、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒、さらに好ましくは、エタノール又は2-プロパノールで1回から数回洗浄する。

- 得られた固体を25℃から80℃、好ましくは40℃から60℃、さらに好ましくは50℃で0.5時間から100時間、減圧下乾燥することにより目的とする、式(I)で示される化合物の分子内塩結晶を製造することができる。

### 製法2（上記式（I）で示される化合物の遊離塩基の結晶の場合）

- 非結晶形の式（I）で示される化合物に対し、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； さらに好ましくはエタノール、或いは、0.1等量から100等量の酢酸を含む上記溶媒の溶液を、その溶液の濃度が50mg/Lから1g/Lになるように加え、5分から200時間、好ましくは、0.25時間から15時間、加熱還流する。得られた溶液中、完全に溶解しないものがある場合には、常圧もしくは減圧下濾過して不溶物を除く。

次に、その溶媒を常圧もしくは減圧下で1/3から1/10になるまで濃縮留去すると固体が析出する。析出した固体の懸濁溶液をそのまま0分から200時間、好ましくは、2.5時間から15時間、加熱還流する。

- 得られた懸濁溶液を0℃から35℃、好ましくは、室温に冷却した後、得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量の、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒； さらに好ましくは、メタノール、エタノール、又は2-プロパノールで1回から数回洗浄する。

- 得られた固体を25℃から80℃、好ましくは、40℃から60℃、さらに好ましくは50℃で、0.5時間から100時間減圧下乾燥すると固体が得られる。
- 得られた固体を適量の、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒に懸濁し、40℃から130℃、好ましくは、70℃から80℃で0.1時間から200時間、好ましくは15時間から25時間、さらに好ましくは20時間、加熱攪拌する。得られた反応液を0℃から35℃、好ましくは35℃に冷却した後、得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量の、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、



メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；さらに好ましくはメタノール、エタノール、又は2-プロパノールで1回から数回洗浄する。得られた固体を25℃から80℃、好ましくは、40℃から60℃、  
 5 さらに好ましくは、50℃で0.5時間から100時間、減圧下乾燥することにより目的とする、式(I)で示される化合物の遊離塩基結晶を製造することができる。

- また、本発明は、結晶形態の式(I)で示される化合物の製造方法であって、  
 10 ・非晶形の式(I)で示される化合物を、1等量から100等量の対応する酸を含むか又は適量の酢酸を含んでもよい有機溶媒溶液に懸濁させる工程、  
 ・得られた溶液を40℃から130℃で加熱攪拌する工程、  
 ・得られた溶液を0℃から35℃に冷却する工程、及び  
 ・得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法に関する。当  
 15 該方法のより具体的な実施形態は、下記の製法3及び製法4である。

### 製法3（上記式(I)で示される化合物の分子内塩結晶の場合）

- 非結晶形の式(I)で示される化合物に対し、1等量から100等量、好ましくは2等量の対応する酸（塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等）を含む、適量のジ  
 20 メチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合  
 25 溶媒からなる群から選択される溶媒；さらに好ましくは、エタノールに懸濁させ、40℃から130℃、好ましくは75℃から80℃で、0.1時間から200時間、好ましくは、15から168時間、加熱攪拌する。

得られた反応液を0℃から35℃に冷却した後、得られた固体を常圧または減

圧下濾取し、適量のジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； エタノール又は2-プロパノールで1回から数回洗浄する。

得られた固体を25℃から80℃、好ましくは、40℃から60℃、さらに好ましくは50℃で0.5時間から100時間、減圧下乾燥することにより目的とする、式(I)で示される化合物の分子内塩結晶を製造することができる。

#### 製法4（上記式(I)で示される化合物の遊離塩基の結晶の場合）

非結晶形の式(I)で示される化合物に対し、適量のジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒、或いは、0.1等量から100等量の酢酸を含む上記溶媒に懸濁し、40℃から130℃、好ましくは、75℃から80℃で0.1時間から200時間、好ましくは、15時間から24時間、加熱攪拌する。

得られた反応液を0℃から35℃、好ましくは室温に冷却した後、得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量のジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒； 好ましくは、

メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；さらに好ましくは、エタノール又は2-プロパノールで1から数回洗浄する。

5 得られた固体を25℃から80℃、好ましくは、40℃から60℃、さらに好ましくは、50℃で0.5時間から100時間、減圧下乾燥することにより目的とする、式(I)で示される化合物の遊離塩基の結晶を製造できる。

さらに、本発明は、結晶形態の式(I)で示される化合物の製造方法であって、

- ・非晶形の式(I)で示される化合物を、水又は1等量から100等量の対応する酸を含む水溶液に加える工程、
- 10 ・得られた溶液を40℃から130℃で加熱攪拌する工程、
- ・必要に応じて、得られた溶液を濾過することにより不溶物を除去する工程、
- ・得られた反応溶液の温度を0℃から35℃に下げながら攪拌する工程、及び
- ・得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法に関する。当
- 15 該方法のより具体的な実施形態は、下記の製法5である。

#### 製法5（上記式(I)で示される化合物の遊離塩基結晶及び分子内塩結晶の場合）

20 非結晶形の式(I)で示される化合物に対し、水或いは1等量から100等量の対応する酸（酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等）を含む水溶液を適量加え、0.5分から20時間、40℃から130℃、好ましくは、60℃から70℃に加熱する。得られた溶液中、完全に溶解しないものがある場合は、必要に応じて常圧もしくは減圧下濾過して不溶物を除く。

25 得られた溶液に、0℃から130℃、好ましくは60℃から80℃、さらに好ましくは70℃で適量のジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；好ましくは、メタノール、エ

タノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；さらに好ましくはエタノールを加え、0℃から35℃、好ましくは室温で0.1時間から100時間、好ましくは15時間から20時間、さらに好ましくは18時間攪拌する。

- 5 得られた固体を常圧または減圧下濾取し、適量のジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；
- 10 好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒；さらに好ましくはエタノール又は2-プロパノールで数回洗浄する。

- 得られた固体を25℃から80℃、好ましくは40℃から60℃、さらに好ましくは50℃で0.5時間から100時間、好ましくは60時間から80時間、
- 15 さらに好ましくは72時間、減圧下乾燥することにより目的とする、式(I)で示される化合物の遊離塩基結晶及び分子内塩結晶を製造することができる。

- また、上記に記載の、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態である上記式(I)で示される化合物を有効成分として含む、医薬組成物；
- 20 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態である上記式(I)で示される化合物を有効成分として含む、抗がん剤；並びに、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、結晶形態の上記式(I)で示される化合物を用いた、注射用抗がん剤、は、製剤技術分野の当業者に周知ないし慣用の方法を用いることにより容易に製造することができる。例えば、静脈注射用液剤、静脈注射用凍結
- 25 乾燥製剤若しくは静脈注射用粉末充填製剤が挙げられる。

静脈注射用液剤は、結晶形態である上記式(I)で示される化合物を適当な溶剤、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、アルコール類、大豆油などの植物由来の油、静脈注射用液体（例えばクエン酸ナトリウム及びクエン酸の水溶液）等又はその混合溶液に溶解することにより製造することができる。

また、静脈注射用凍結乾燥製剤は、結晶形態である上記式（I）で示される化合物をそのまま或いは適当な添加剤と共に適当な溶剤に溶解し、注射用バイアル等に小分けしたのち、凍結乾燥することにより製造することができる。

- さらに、静脈注射用粉末充填製剤は、結晶形態である上記式（I）で示される化合物を粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを、注射用バイアル等に小分けすることにより製造することができる。

- 静脈注射用液剤は予め溶解したものをそのまま投与に用いる他、適当な溶剤又は希釈剤で用時希釈して投与する形態もとり得る。静脈注射用凍結乾燥製剤及び静脈注射用粉末充填製剤は、適当な溶剤又は希釈剤で用時溶解して投与される。
- ここでいう適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、アルコール類、静脈内注射用液体（例えばクエン酸ナトリウム及びクエン酸の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

- 次に、熱安定性、光安定性、溶解度、及び吸湿性に関して、結晶形態の式（I）で示される化合物と非晶形の式（I）で示される化合物のデータを比較する。

#### （1）熱安定性試験

- 式（I I）、式（I I I）、及び式（I V）で示される化合物の遊離塩基アモルファスとそれぞれの結晶の固体熱安定性試験を表1に示す。なお、本試験は、密閉バイアル中で行われた80℃加速試験である。表1から明らかなように、各アモルファスに比べて結晶は際立って優れた熱安定性を示す（第1図）。

表1 固体熱安定性比較データ（残存率は、4週間後の値を示す。）

試料	残存率（％）
式（I I）の化合物の遊離塩基アモルファス	87.8
式（I I）の化合物のメタンスルホン酸結晶	99.1
式（I I I）の化合物の遊離塩基アモルファス	66.6
式（I I I）の化合物の塩酸塩結晶	97.7
式（I V）の化合物の遊離塩基アモルファス	82.9

式 (I V) の化合物の遊離塩基結晶	99.7
式 (I V) の化合物の塩酸塩結晶	98.4

## (2) 光安定性試験

式 (I I)、式 (I I I)、及び式 (I V) で示される化合物の遊離塩基アモルファスとそれぞれの結晶の固体光安定性試験を表 2 に示す。なお、本試験は、  
5 密閉バイアル中で 25℃、2000ルクスの光源下で行われた。表 2 から明らかなように、各アモルファスに比べて結晶は際立って優れた光安定性を示す (第 2 図)。

表 2 固体光安定性比較データ (残存率は、4 週間後の値を示す。)

試料	残存率 (%)
式 (I I) の化合物の遊離塩基アモルファス	89.5
式 (I I) の化合物の遊離塩基結晶	95.6
式 (I I) の化合物の塩酸塩結晶	94.3
式 (I I I) の化合物の遊離塩基アモルファス	78.9
式 (I I I) の化合物の塩酸塩結晶	98.1
式 (I V) の化合物の遊離塩基アモルファス	84.6
式 (I V) の化合物の遊離塩基結晶	99.5
式 (I V) の化合物の塩酸塩結晶	95.8

## (3) 水に対する溶解度の試験

上記式 (I I)、(I I I)、又は (I V) で示される化合物の各分子内塩結晶とそれぞれの遊離塩基アモルファスの水に対する溶解度を以下に示す。

式 (I I) で示される化合物の遊離塩基アモルファス: 0.001mg/mL 以下  
15

式 (I I) で示される化合物の塩酸塩結晶: 10-50mg/mL

式 (I I) で示される化合物のメタンスルホン酸塩結晶: 10-50mg/mL

式 (I I I) で示される化合物の遊離塩基アモルファス:  $0.001 \text{ mg/mL}$  以下

式 (I I I) で示される化合物の塩酸塩結晶:  $50-100 \text{ mg/mL}$

5 式 (I V) で示される化合物の遊離塩基アモルファス:  $0.001 \text{ mg/mL}$  以下

式 (I V) で示される化合物の塩酸塩結晶:  $10-50 \text{ mg/mL}$

以上より、式 (I I)、(I I I)、又は (I V) で示される化合物の各分子内塩結晶は、それぞれの遊離塩基アモルファスと比べて、際だって優れた水に対する溶解度を示すと言える。

10

#### (4) 吸湿性試験

上記式 (I I) で示される化合物の遊離塩基アモルファスと同化合物の塩酸塩結晶の吸湿性を比較したところ、通常の保管湿度である湿度 30% から 75% で比較すると、遊離塩基アモルファスの重量は加湿条件 (水の吸着過程) において 7.6% 増量するのに対し、結晶の重量は 1.5% の微増であった。即ち、式 (I I) で示される化合物の遊離塩基アモルファスの加湿時 (相対湿度 30% から 75%) における重量変化率は、7.6% であった。一方、式 (I I) で示される化合物の塩酸塩結晶の加湿時 (相対湿度 30% から 75%) における重量変化率は、1.5% であり、加湿による影響が非常に小さかった。

20 また、除湿条件の重量変化 (水の脱着過程) については、遊離塩基アモルファスの場合は加湿条件の重量変化と著しく異なることから吸湿性による溶解等が疑われるが、結晶の場合は重量変化がどちらの条件でもほぼ一致しており吸湿による影響は観察されなかった (第 3 図参照)。

25 上記式 (I V) で示される化合物の遊離塩基アモルファスと同化合物の結晶の吸湿性を比較した場合も、湿度 30% から 75% で比較すると、遊離塩基アモルファスの重量は 2.8% 増量するのに対し、結晶の重量は 0.6% の微増であった。即ち、式 (I V) で示される化合物の遊離塩基アモルファスの加湿時 (相対湿度 30% から 75%) における重量変化率は、2.8% であった。一方、式 (I V) で示される化合物の塩酸塩結晶の加湿時 (相対湿度 30% から 75%) にお

ける重量変化率は、0.6%であり、加湿による影響が非常に小さかった。

更に、除湿条件の重量変化について、遊離塩基アモルファスの場合は加湿条件の重量変化と著しく異なることから吸湿性による溶解等が疑われるが、結晶の場合は重量変化がどちらの条件でもほぼ一致しており吸湿による影響は少ない（第4図参照）。つまり、結晶にすることでアモルファスの持つ吸湿性が著しく改善されたものと言える。

以上より、結晶形態の式（I）で示される化合物、特に、結晶形態の式（II）で示される化合物の遊離塩基及び分子内塩； 結晶形態の式（III）で示される化合物の遊離塩基及び分子内塩； 結晶形態の式（IV）で示される化合物の遊離塩基及び分子内塩は、それぞれの対応する非結晶形のもの（遊離塩基アモルファス）に比べて、際だって優れた熱安定性・光安定性及び水溶性・低吸湿性を示すものと認められる。さらに、参考例に示されるように、遊離塩基アモルファスを結晶化することで、式（I）で示される化合物の純度を際だって向上させることもできる。

## 図面の簡単な説明

第1図は、式（II）、式（III）、及び式（IV）で示される化合物の遊離塩基アモルファスとそれぞれの結晶の固体熱安定性試験（80℃加速試験）の結果を示す図である。図中の白カラムは、アモルファス試料の4週間後残存率（%）を表し、斜線カラムは、結晶試料の4週間後残存率（%）を表す。

第2図は、式（II）、式（III）、及び式（IV）で示される化合物の遊離塩基アモルファスとそれぞれの結晶の固体光安定性試験（25℃、2000ルクス光源下での試験）の結果を示す。図中の白カラムは、アモルファス試料の4週間後残存率（%）を表し、斜線カラムは、結晶試料の4週間後残存率（%）を表す。

第3図は、上記式（II）で示される化合物の遊離塩基アモルファスと同化合物の塩酸塩結晶の吸湿性試験の結果を示す図である。

図中の■は、式（II）で示される化合物の遊離塩基アモルファスの加湿時に



における重量変化率(%)を表し、□は、同化合物の遊離塩基アモルファスの除湿時における重量変化率(%)を表す。一方、図中の●は、式(I I)で示される化合物の塩酸塩結晶の加湿時における重量変化率(%)を表し、○は、同化合物の塩酸塩結晶の除湿時における重量変化率(%)を表す。

- 5 第4図は、上記式(I V)で示される化合物の遊離塩基アモルファスと同化合物の塩酸塩結晶の吸湿性試験の結果を示す図である。

図中の■は、式(I V)で示される化合物の遊離塩基アモルファスの加湿時における重量変化率(%)を表し、□は、同化合物の遊離塩基アモルファスの除湿時における重量変化率(%)を表す。一方、図中の●は、式(I V)で示される化合物の塩酸塩結晶の加湿時における重量変化率(%)を表し、○は、同化合物の塩酸塩結晶の除湿時における重量変化率(%)を表す。

第5図は、実施例2-1に記載の方法で得られた化合物2の結晶の粉末X線回折パターンである。

- 15 第6図は、実施例3に記載の方法で得られた化合物3の結晶の写真(偏光顕微鏡、倍率400倍)である。

第7図は、実施例4に記載の方法で得られた化合物4の結晶の写真(偏光顕微鏡、倍率400倍)である。

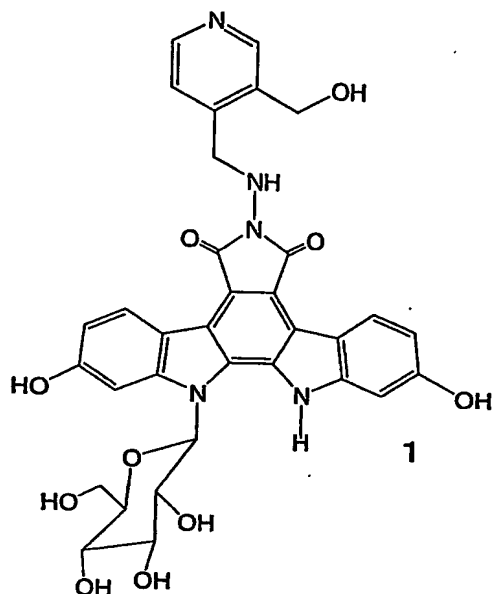
第8図は、実施例7-1に記載の方法で得られた化合物8の結晶の粉末X線回折パターンである。

20

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

### 25 実施例1-1



化合物 1 の結晶の製法 A (上記の製法 2 による) : 特開平 10-24539  
0 号明細書の実施例 14 に記載の方法で調整した非結晶形の化合物 1 (500 mg)  
5 加熱還流した。化合物 1 を完全に溶解した後、400 ml のメタノールを常圧で  
留去することにより濃縮し、析出した固体の懸濁溶液をそのまま 15 時間加熱還  
流した。室温で冷却した後、得られた固体を濾取し、メタノール (1 ml) で 3  
回洗浄し 40℃ で 24 時間減圧下乾燥すると、381 mg の赤色固体が得られた。  
こうして得られた赤色固体 (250 mg) をエタノール (6.5 ml) に懸濁し、  
10 75℃ で 20 時間加熱攪拌すると、黄色結晶の生成が認められた。室温で冷却し  
た後、得られた結晶を濾取し、エタノール (1 ml) で 3 回洗浄し、50℃ で 7  
2 時間減圧下乾燥することにより、黄色結晶の化合物 1 (247 mg) を得た。

分子量:

ESI (m/z) : 654 (M-H) -

15 プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルデータ:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、重ジメチルスルホキシド (DMSO-d<sub>6</sub>)、  
δ ppm) : 11.17 (1H, s)、9.79 (2H, s)、8.84 (1H,  
d、J=8.8 Hz)、8.75 (1H, d、J=8.4 Hz)、8.50 (1  
H, s)、8.40 (1H, d、J=5.1 Hz)、7.59 (1H, d、J=  
20 5.1 Hz)、7.17 (1H, s)、6.97 (1H, s)、6.82 (1H,

d、 $J=8.8\text{Hz}$ )、6.80 (1H、d、 $J=8.8\text{Hz}$ )、6.26 (1H、t、 $J=4.4\text{Hz}$ )、5.96 (1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$ )、5.88 (1H、s)、5.39 (1H、s)、5.24 (1H、s)、5.14 (1H、s)、4.93 (1H、d、 $J=4.0\text{Hz}$ )、4.74 (2H、s)、4.36 (2H、d、 $J=4.4\text{Hz}$ )、3.76~4.02 (4H、m)、3.43~3.52 (2H、m)

赤外吸収 (IR) スペクトル:

IR (全反射型赤外吸収法 (ATR: Attenuated Total Reflection Infrared)): 3315, 1746, 1697, 1620, 1576, 1458, 1371, 1333, 1232, 1198, 1119, 1069, 1015, 615  $\text{cm}^{-1}$

高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) 純度データ:

純度: 99.6% (逆相カラム: ワイエムシーパックプロ シー18、エーエス-303 (YMC-PACK Pro C18, AS-303))

15 表 3

粉末X線回折データ:

2 $\theta$	回折強度(cps)
4.4	30
7.3	21
7.6	100
8.9	27
10.8	15
12.7	16
17.2	19
17.4	28
17.8	30
19.6	26
19.7	21
20.6	34
20.8	23
21.0	17
21.5	31
23.2	26
24.1	34
24.4	36

24.7	26
25.0	21
25.2	19
25.5	33
25.7	30
26.3	49
27.1	39
27.1	44
28.3	16
30.4	15
30.5	15
32.0	14

注) 各強度は、最大値を100とした時の相対値である。

上記粉末X線回折分析データは自動X線装置リント アルティマ プラス システム (RINT-Ultima+システム) (2kW) (リガクインターナショナルコーポレーション (Rigaku International Corporation) 製造) によって測定した。分析方法は次のとおりである。

X線放射源: 銅 (Cu)

チューブ電圧/チューブ電流: 40 kV/30 mA

モノクロメーター: 自動モノクロメーター

10 ゴニオメーター: 広角ゴニオメーター

スキャンステップ: 0.02度 (deg.)

スキャン速度: 2.00度 (deg.) / 分

ディバージェンス・スリット (divergence slit): 1度 (deg.)

15 スキャッターリング・スリット (scattering slit): 1度 (deg.)

レシーピング・スリット (receiving slit): 0.15 mm

測定温度: 室温

20 残留溶媒測定:

エタノール < 0.01%

残留溶媒含量はヘッドスペースサンブラ/ガスクロマトグラフ/質量選択的検出器 (HSS/GC/MSD) (アジレント・テクノロジー (Agilent Technologies) 製造) によって測定した。

#### 5 吸湿性試験:

吸湿性試験は、アイガソープ モイスチャー ソープション アナライザー、ハイデン アナリティカル リミテッド (IGAsorp Moisture Sorption Analyzer, Hiden Analytical Limited) 製造 によって測定した (第3図参照)。

10

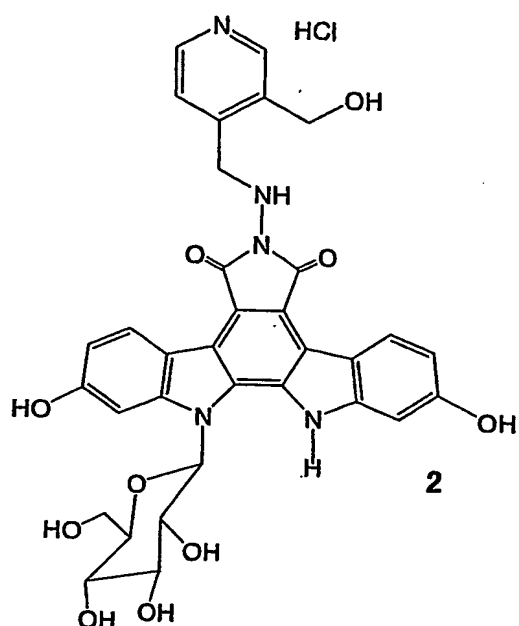
#### 実施例 1-2

化合物 1 の結晶の製法 B (上記の製法 4 による) : 特開平 10-245390 号明細書の実施例 14 に記載の方法で調整した非結晶形の化合物 1 (30mg) を、エタノール (1.0ml) 及び酢酸 (0.005ml) に懸濁し、75℃で 15 時間加熱攪拌すると黄色結晶の生成が認められた。得られた溶液を室温に冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール (1ml) で 3 回洗浄し、50℃で 120 時間減圧下乾燥することにより、29mg の黄色結晶の化合物 1 を得た。

なお、実施例 1-2 で示した方法により得られた結晶も実施例 1-1 と同様の粉末 X 線回折スペクトルをしめした。

20

#### 実施例 2-1



化合物 2 の結晶の製法 A (上記の製法 1 による) : 特開平 10-24539  
 0 号明細書の実施例 14 に記載の方法で調整した非結晶形の化合物 1 (500 m  
 5 g) をメタノール (300 ml) 及び塩酸-メタノール試薬 (10 ml) からな  
 る混合溶媒に加え、4 時間加熱還流した。化合物 1 を完全に溶解した後、得られ  
 た溶液から 200 ml のメタノールを常圧で留去することにより濃縮し、析出し  
 た固体の懸濁溶液をそのまま 15 時間加熱還流した。室温に冷却した後、得られ  
 た固体を濾取し、メタノール (1 ml) で 3 回洗浄し、40℃で 24 時間減圧下  
 乾燥すると、393 mg の黄色固体が得られた。こうして得られた黄色固体 (2  
 10 40 mg) をエタノール (6 ml) に懸濁し、75℃で 20 時間加熱攪拌した。  
 室温に冷却した後、黄色結晶を濾取し、エタノール (1 ml) で 3 回洗浄し、  
 50℃で 72 時間減圧下乾燥することにより、黄色結晶の化合物 2 (235 m  
 g) を得た。

15 ESI (m/z) : 654 (M-H) -

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.18 (1  
 H, s)、9.82 (2H, s)、8.83 (2H, m)、8.76 (1H, d、  
 J=8.4 Hz)、8.71 (1H, s)、8.51 (1H, d、J=5.9  
 Hz)、7.17 (1H, d、J=1.8 Hz)、6.97 (1H, d、J=

2. 2 Hz)、6. 83 (1H、dd、 $J=8.4$ 、1. 8 Hz)、6. 81 (1H、dd、 $J=8.4$ 、2. 2 Hz)、5. 97 (1H、d、 $J=8.8$  Hz)、4. 83 (2H、s)、4. 58 (2H、s)、3. 72~4. 03 (4H、m)、3. 40 ~3. 55 (2H、m)

5 IR (ATR) : 3240, 1738, 1693, 1620, 1576, 1472, 1410, 1377, 1339, 1321, 1225, 1186, 1121, 1051, 1005, 905, 829, 818, 743  $\text{cm}^{-1}$

純度: 99. 1 %

上記純度データは実施例 1-1 と同じ条件で測定された。

10 表 4

粉末 X 線回折データ: 第 5 図参照。

$2\theta$	回折強度(cps)
6.3	32
7.5	25
11.9	24
12.6	20
15.0	21
15.7	20
16.3	24
16.6	19
17.2	22
18.7	19
19.0	27
19.2	40
19.5	23
21.2	22
21.4	18
22.4	21
22.8	27
23.7	35
24.3	57
25.6	100
26.2	20
27.2	31
28.0	67
28.9	21
29.0	26

29.2	23
30.6	30
31.9	24
32.5	23
34.6	27

注) 各強度は、最大値を100とした時の相対値である。

上記粉末X線回折分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

#### イオン定量:

5 塩酸 (HCl) 1.01 モル比率

イオン定量はキャピラリー電気泳動 (HPCE, Agilent Technologies 製造)によって測定した。

残留溶媒: エタノール (EtOH) < 0.01%

10 上記残留溶媒分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

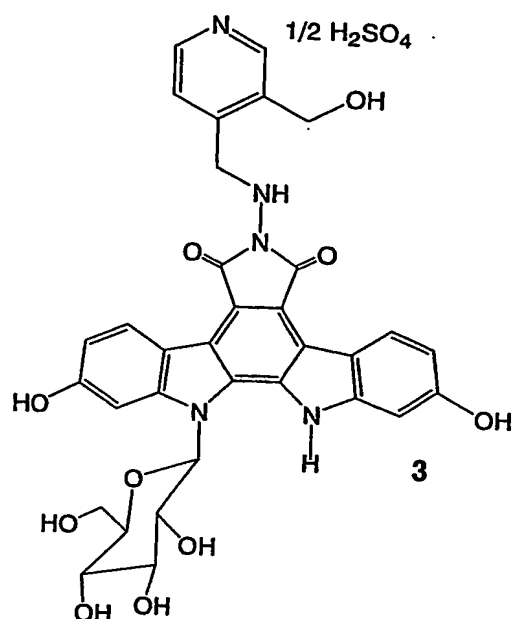
#### 実施例2-2

化合物2の結晶の製法B (上記の製法3による) : 特開平10-245390号明細書の実施例14に記載の方法で調整した非結晶形の化合物1 (30mg) を、エタノール (1.0 ml) 及び1モル濃度 (M) 塩酸水溶液 (0.09 ml) に懸濁し、75℃で15時間加熱攪拌すると黄色結晶の生成が認められた。得られた溶液を室温で冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール (1 ml) で3回洗浄し、50℃で24時間減圧下乾燥することにより、黄色結晶の化合物2 (29mg) を得た。

20 なお、実施例2-2で示した方法により得られた結晶も実施例2-1と同様の粉末X線回折スペクトルを示した。

#### 実施例3





化合物3の結晶の製法（上記の製法5による）： 特開平10-245390  
号明細書の実施例14に記載の方法で調整した非結晶形の化合物1（500m  
g）を、エタノール（180ml）、水（180ml）および、硫酸（0.04  
5 07ml）からなる混合溶媒に加え、70℃で加熱攪拌することにより溶解した。  
この溶液を、室温で18時間ゆっくり攪拌すると、燈色結晶が析出した。この結  
晶を濾取し、エタノール（1 ml）で3回洗浄し、50℃で72時間減圧下乾  
燥することにより、燈色針状結晶の化合物3（491 mg）を得た（第6図  
参照）。

- 10 ESI (m/z) : 654 (M-H) -  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.19 (1  
H, s)、9.80 (1H, s)、9.77 (1H, s)、8.84 (1H, d、  
J=8.8Hz)、8.78 (1H, d、J=8.8Hz)、8.63 (1  
H, d、J=5.5Hz)、8.62 (1H, s)、8.08 (1H, d、J  
15 =5.5Hz)、7.17 (1H, d、J=1.1Hz)、6.97 (1H、  
d、J=1.8Hz)、6.83 (1H, dd、J=8.8、1.1Hz)、6.  
80 (1H, dd、J=8.8、1.8Hz)、6.41 (1H, bs)、5.  
97 (1H, d、J=8.8Hz)、5.87 (1H, bs)、5.05~5.  
72 (3H, m)、4.92 (1H, bs)、4.79 (2H, s)、4.48

(2H, s)、3.76~4.03 (4H, m)、3.41~3.54 (2H, m)

IR (ATR) : 3290, 2360, 1744, 1692, 1618, 1578, 1458, 1400, 1375, 1329, 1231, 1196, 1125, 1049, 1015, 739  $\text{cm}^{-1}$

純度: 98.4%

上記純度データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

イオン定量:

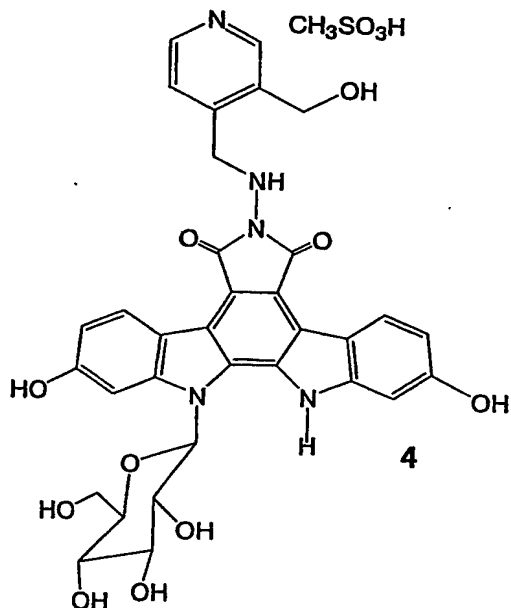
$\text{H}_2\text{SO}_4$  0.48 モル比率

10 上記イオン定量分析データは実施例2-1と同じ条件で測定された。

残留溶媒: エタノール 検出されず

上記残留溶媒分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

#### 実施例4



15

化合物4の結晶の製法（上記の製法5による）： 特開平10-245390号明細書の実施例14に記載の方法で調整した非結晶形の化合物1（50 mg）を、エタノール（1.8ml）、水（0.5ml）、及びメタンスルホン酸（0.0099ml）からなる混合溶媒に加え、65℃で加熱攪拌することによ

り溶解した。この溶液を、室温で22時間ゆっくり攪拌すると、黄燈色結晶が析出した。この結晶を濾取し、エタノール（1 ml）で3回洗浄し、50℃で72時間減圧下乾燥することにより、黄燈色結晶の化合物4（49 mg）を得た（第7図参照）。

5 ESI (m/z) : 654 (M-H) -

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 11.18 (1H, s)、9.80 (1H, s)、9.77 (1H, s)、8.84 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )、8.81 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )、8.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )、8.71 (1H, s)、8.46 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )、7.17 (1H, s)、6.97 (1H, s)、6.82 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )、6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )、6.52 (1H, bs)、5.97 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )、5.83 (1H, bs)、4.83 (2H, s)、4.56 (2H, s)、3.75~4.02 (4H, m)、3.40~3.53 (2H, m)、2.30 (3H, s)

15 IR (ATR) : 3311, 1747, 1699, 1620, 1583, 1456, 1329, 1196, 1153, 1124, 1042, 1016, 779, 742  $\text{cm}^{-1}$

イオン定量:

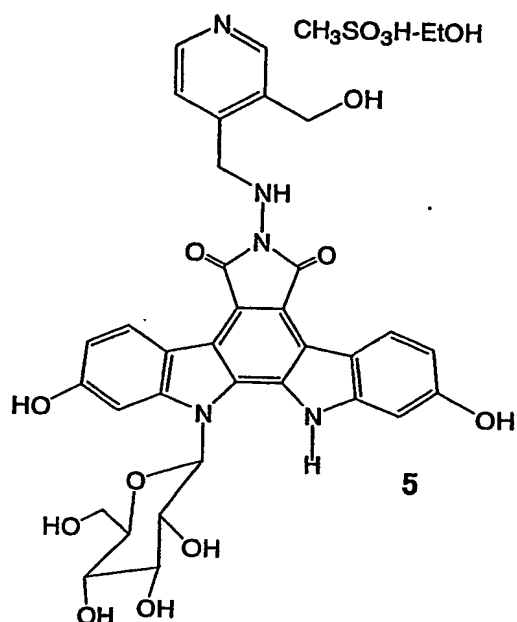
メタンスルホン酸 ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) 1.00 モル比率

20 上記イオン定量分析データは実施例2-1と同じ条件で測定された。

残留溶媒: エタノール 検出されず

上記残留溶媒分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

## 実施例5



化合物5の結晶の製法（上記の製法3による）：特開平10-245390号明細書の実施例14に記載の方法で調整した非結晶形の化合物1（109mg）を、エタノール（3.6ml）及びメタンスルホン酸（0.022ml）に懸濁し、75℃で15時間加熱攪拌すると、黄色結晶の生成が認められた。得られた溶液を室温に冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール（1ml）で3回洗浄し、50℃で72時間減圧下乾燥することにより、黄色結晶の化合物5（107mg）を得た。

ESI (m/z) : 654 (M-H)<sup>-</sup>

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.18 (1H, s)、9.77 (2H, bs)、8.83 (1H, d, J=8.8Hz)、8.83 (1H, d, J=5.9Hz)、8.86 (1H, d, J=8.8Hz)、8.71 (1H, s)、8.50 (1H, d, J=5.9Hz)、7.17 (1H, s)、6.97 (1H, s)、6.82 (1H, d, J=8.8Hz)、6.80 (1H, d, J=8.8Hz)、5.97 (1H, d, J=8.4Hz)、4.83 (2H, s)、4.57 (2H, s)、3.75~4.03 (4H, m)、3.42~3.52 (4H, m)、2.30 (3H, s)、1.05 (3H, t, J=7.0Hz)

IR (ATR) : 3312, 2341, 1753, 1707, 1622, 15

8 1, 1 4 5 6, 1 3 7 7, 1 3 2 7, 1 2 3 2, 1 1 9 6, 1 1 1 1, 1 0 2  
2, 7 4 5, 6 3 5, 6 1 7  $\text{cm}^{-1}$

純度 : 9 9 . 2 %

上記純度データは実施例 1 - 1 と同じ条件で測定された。

5 表 5

粉末 X 線回折データ :

2 $\theta$	回折強度(cps)
7.9	20
8.1	21
12.7	20
13.0	26
16.0	14
16.9	28
17.6	41
18.1	30
18.6	18
19.2	13
20.3	11
21.3	13
21.4	16
22.2	15
23.3	47
24.5	15
24.8	19
25.6	20
26.2	93
26.3	100
26.9	18
28.2	11
28.3	14
28.5	16
29.0	10
29.2	10
32.3	11
35.4	11
38.9	12
39.0	10

注) 各強度は、最大値を 1 0 0 とした時の相対値である。

上記粉末 X 線回折分析データは実施例 1 - 1 と同じ条件で測定された。

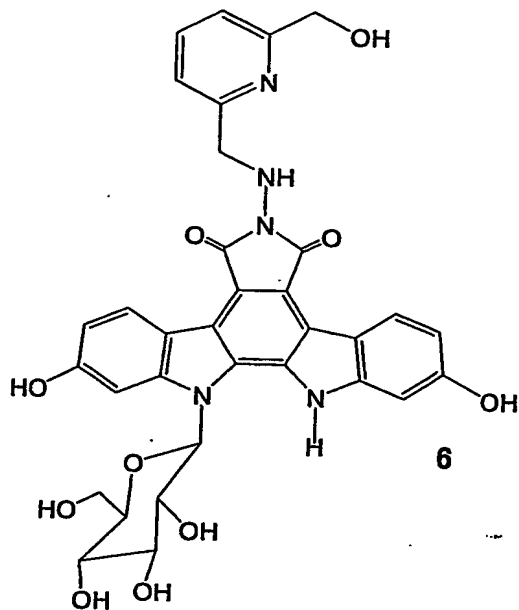
イオン定量：

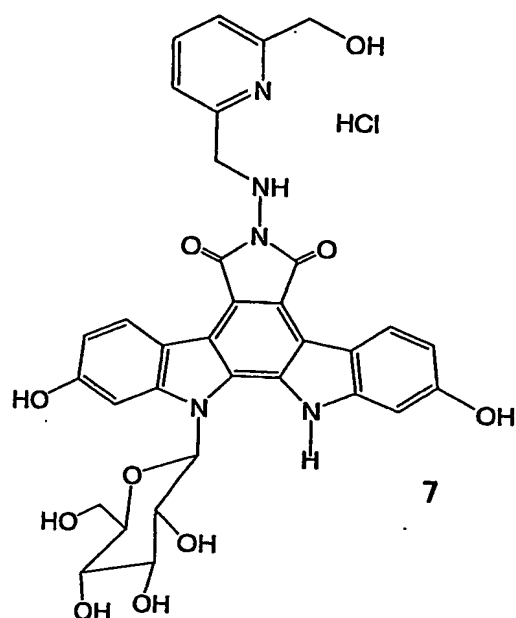
メタンスルホン酸 1.14 モル比率

上記イオン定量分析データは実施例 2-1 と同じ条件で測定された。

5 残留溶媒： エタノール 5.49%

上記残留溶媒分析データは実施例 1-1 と同じ条件で測定された。

実施例 6



化合物7の結晶の製法（上記の製法3による）： 特開平10-245390  
号明細書の実施例27に記載の方法で調整した非結晶形の化合物6（500mg）を、エタノール（15ml）及び6M塩酸水（0.25ml）に懸濁し、7  
5℃で168時間加熱攪拌すると、燈色結晶の生成が認められた。得られた溶液  
を室温に冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール（1ml）で3回洗浄し、  
50℃で72時間減圧下乾燥することにより、燈色結晶の化合物7（430mg）  
を得た。

ESI (m/z) : 654 (M-H) -

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 11.18 (1H, s), 9.82 (2H, s), 8.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.97 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.75 ~4.03 (4H, m), 3.42~3.54 (2H, m)

IR (ATR) : 3170, 1738, 1688, 1614, 1580, 1415, 1345, 1290, 1250, 1198, 1088, 1061, 100

2, 907, 831, 799, 741  $\text{cm}^{-1}$

純度：99.5%

上記純度データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

表 6

5 粉末X線回折データ：

2 $\theta$	回折強度(cps)
6.5	54
6.7	57
9.3	12
11.9	15
13.4	18
15.9	14
16.3	12
16.9	14
17.3	42
17.8	36
18.0	19
19.4	14
20.0	19
20.1	17
22.1	13
23.6	22
24.2	85
24.7	100
25.5	93
25.7	69
26.7	21
27.1	25
27.5	14
28.1	18
28.4	14
28.8	17
30.6	12
33.1	14
34.8	15
35.0	15

注) 各強度は、最大値を100とした時の相対値である。

上記粉末X線回折分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。



イオン定量：

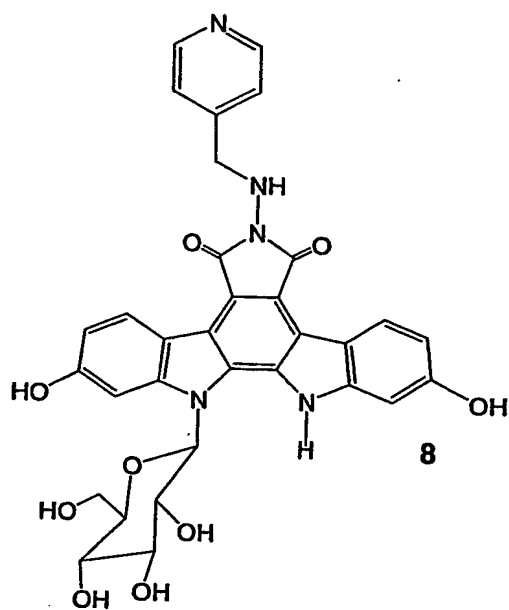
塩酸 1. 13 モル比率

上記イオン定量分析データは実施例 2-1 と同じ条件で測定された。

残留溶媒：エタノール 0. 27%

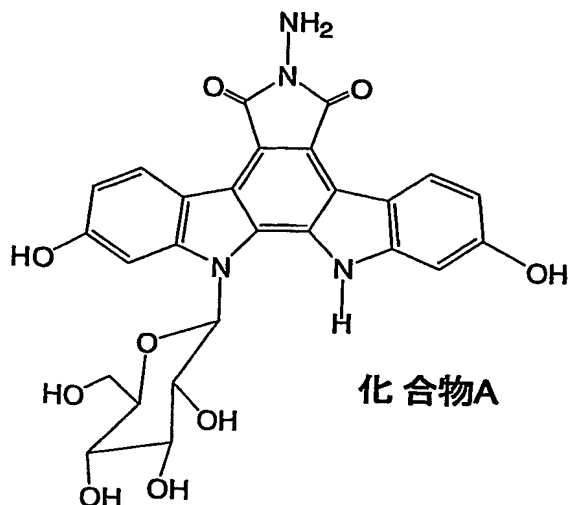
5 上記残留溶媒分析データは実施例 1-1 と同じ条件で測定された。

### 実施例 7-1



化合物 8 の結晶の製法：

10 1) 非晶形の化合物 8 の製法



化合物A (ヒドラジン体) 6.3 g 及び4-ピリジンカルボアルデヒド 1.45 ml をメタノール 210 ml に溶解し、1.76 ml の酢酸を加えた後、70℃で終夜攪拌した。析出した固体を濾別してメタノールで洗浄した後、得られた固体をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒 7.0 L に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。得られた反応液をセライトで濾過したのち、その濾液を濃縮した。残差をセファデックス LH-20 カラムクロマトグラフィに充填し、メタノールで展開した。目的とする分画を濃縮乾燥することにより化合物 8 (3.3 g) を得た。

2) 化合物 8 の結晶の製法 (上記の製法 2 による)

10 上記 1) で調整した非結晶形の化合物 8 (250 mg) を、メタノール (50 ml) 及び酢酸 (0.135 ml) に加え、15 分間加熱還流した。化合物 8 を完全に溶解した後、得られた溶液から 430 ml のメタノールを常圧で留去することにより濃縮し、析出した固体の懸濁溶液をそのまま 2.5 時間加熱還流した。この溶液を室温に冷却した後、得られた固体を濾取し、メタノール (1 ml) 15 で 3 回洗浄し、50℃で 2 時間減圧下乾燥すると、200 mg の黄色固体が得られた。こうして得られた黄色固体 (200 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁し、75℃で 20 時間加熱攪拌した。得られた溶液を室温に冷却した後、黄色結晶を濾取し、エタノール (1 ml) で 3 回洗浄し、50℃で 72 時間減圧下乾燥することにより、黄色結晶の化合物 8 (197 mg) を得た。

20 ESI (m/z) : 624 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.17 (1 H, s)、9.78 (1 H, s)、9.76 (1 H, s)、8.84 (1 H, d, J=8.8 Hz)、8.76 (1 H, d, J=8.8 Hz)、8.47 (2 H, d, J=5.5 Hz)、7.54 (2 H, d, J=5.5 Hz)、7.16 (1 H, d, J=1.8 Hz)、6.96 (1 H, d, J=1.8 Hz)、6.82 (1 H, dd, J=8.8, 1.8 Hz)、6.80 (1 H, dd, J=8.8, 1.8 Hz)、6.32 (1 H, t, J=3.7 Hz)、5.95 (1 H, d, J=8.4 Hz)、5.87 (1 H, t, J=3.7 Hz)、5.34 (1 H, d, J=3.7 Hz)、5.12 (1 H, d, J=4.8 Hz)、4.91

(1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$ )、4.33 (2H、d、 $J=4.4\text{ Hz}$ )、3.76~4.02 (4H、m)、3.44~3.52 (2H、m)

IR (ATR) : 1749, 1690, 1630, 1578, 1456, 1400, 1369, 1329, 1253, 1196, 1153, 1121, 1080, 5 1061, 1013, 800, 743, 617  $\text{cm}^{-1}$

純度: 98.2%

上記純度データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

表7

粉末X線回折データ: 第8図参照

2 $\theta$	回折強度(cps)
7.6	20
10.2	41
10.7	17
13.6	7
15.2	7
16.2	15
16.7	20
17.0	21
17.4	38
18.2	23
19.1	22
20.2	15
21.0	11
21.3	17
21.6	9
22.3	33
22.6	18
23.2	16
24.2	100
24.8	46
25.4	30
26.0	29
26.8	29
30.6	8
31.0	8
31.7	14
33.4	15
33.8	8

36.2	8
41.6	7

注) 各強度は、最大値を100とした時の相対値である。

上記粉末X線回折分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

#### 残留溶媒：

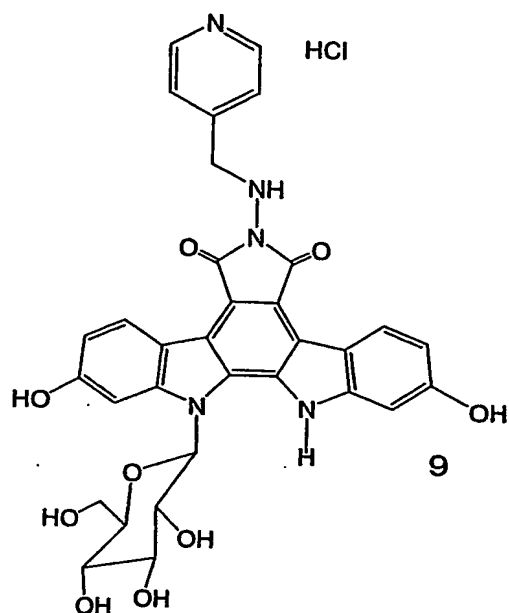
- 5 エタノール 0.10%、 メタノール 0.32%

上記残留溶媒分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

#### 実施例7-2

- 化合物8の結晶の製法B（上記の製法4による）： 実施例7の1）に記載の方法で調整した非結晶形の化合物8（30mg）を、エタノール（1ml）及び酢酸（0.005 ml）に懸濁し、75℃で15時間加熱攪拌すると、黄色結晶の生成が認められた。得られた溶液を室温に冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール（1ml）で3回洗浄し、50℃で15時間減圧下乾燥することにより、27mgの黄色結晶の化合物8を得た。
- 15 実施例7-2で示した方法により得られた結晶も実施例7-1と同様の粉末X線回折スペクトルをしめした。

#### 実施例8



化合物 9 の結晶の製法 A (上記の製法 3 による) : 実施例 7 の 1) に記載の方法で調整した非結晶形の化合物 8 (300mg) を、エタノール (10ml) 及び 1M 塩酸水 (0.9ml) に懸濁し、75℃で 114 時間加熱攪拌すると、  
 5 燈色結晶の生成が認められた。得られた溶液を室温に冷却した後、この結晶を濾取し、エタノール (1ml) で 3 回洗浄し、50℃で 72 時間減圧下乾燥することにより、燈色結晶の化合物 9 (279mg) を得た。

ESI (m/z) : 624 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.18 (1  
 10 H, s), 9.83 (2H, s), 8.85 (2H, d, J=6.2 Hz), 8.  
 84 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.76 (1H, d, J=8.4 Hz),  
 8.27 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.17 (1H, d, J=1.1 Hz),  
 6.97 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.4, 1.1 Hz),  
 6.81 (1H, dd, J=8.4, 1.9 Hz), 5.  
 15 96 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.64 (2H, s), 3.75~4.0  
 3 (4H, m), 3.42~3.55 (2H, m)

IR (ATR) : 3312, 1740, 1666, 1616, 1576, 1481, 1381, 1319, 1190, 1159, 1123, 1074, 739, 613 cm<sup>-1</sup>

純度：98.2%

上記純度データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

表8

粉末X線回折データ：

2 $\theta$	回折強度(cps)
4.9	42
13.8	21
14.8	41
15.4	39
16.1	11
16.9	15
19.7	30
22.0	13
22.2	12
23.2	12
23.5	14
23.7	16
24.3	16
24.9	21
25.9	100
26.4	47
27.0	20
27.5	31
27.7	39
28.6	12
29.8	14
30.5	11
31.8	13
32.5	17
32.8	15
33.9	12
36.3	14
36.8	12
40.0	12
40.6	11

5 注) 各強度は、最大値を100とした時の相対値である。

上記粉末X線回折分析データは実施例1-1と同じ条件で測定された。

イオン定量：

塩酸 0.97 モル比率

上記イオン定量分析データは実施例 2-1 と同じ条件で測定された。

残留溶媒：エタノール 検出されず

上記残留溶媒分析データは実施例 1-1 と同じ条件で測定された。

5 参考例： 結晶化による式 (I I) で示される化合物の高純度化例

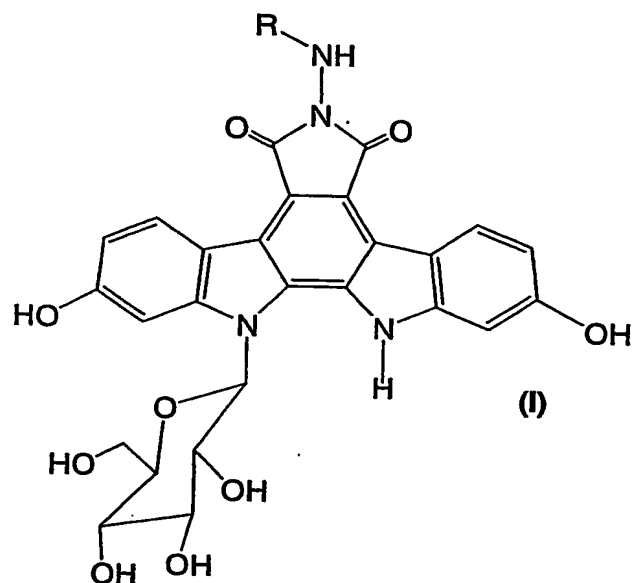
特開平 10-245390 の実施例 14 に示す方法で調整した未精製の化合物 (I I) (純度 88%) を製法 2 により結晶化したところ純度 98% の化合物 (I I) を得た。

10 産業上の利用可能性

結晶形態の式 (I) で示される化合物は、対応する非晶形の化合物に比べて際だって優れた安定性、溶解度などを示すので、抗がん剤の有効成分として産業上の利用可能性がある。

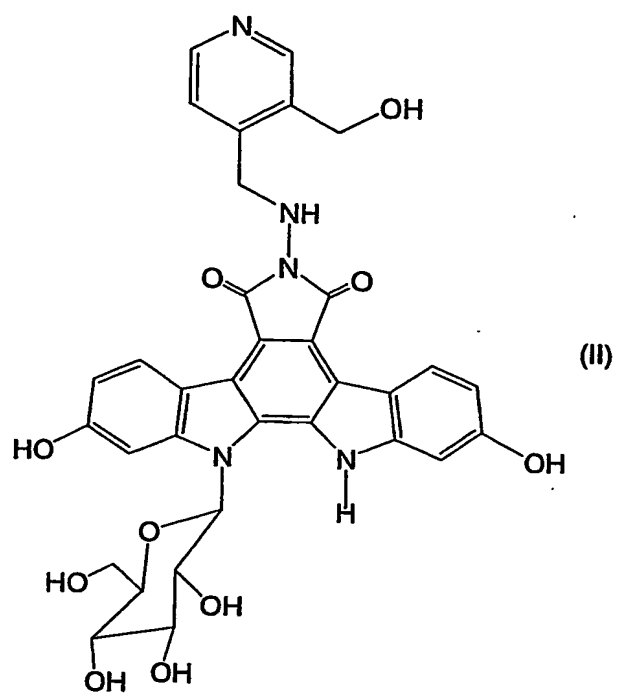
# 請求の範囲

1. 下記式 (I) :



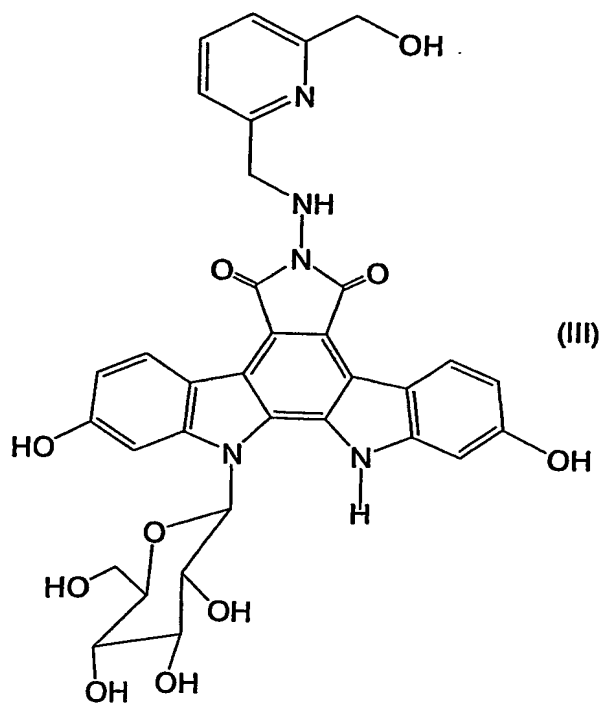
- 5 (式中、R は、無置換又はヒドロキシメチル基で置換されたピリジルメチル基を表す。) で示される結晶形態の 6-N-ピリジルメチルアミノ-12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシ-12-β-D-グルコピラノシル-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンの遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物。
- 10 2. 式 (I) の化合物が、下記式 (II) :





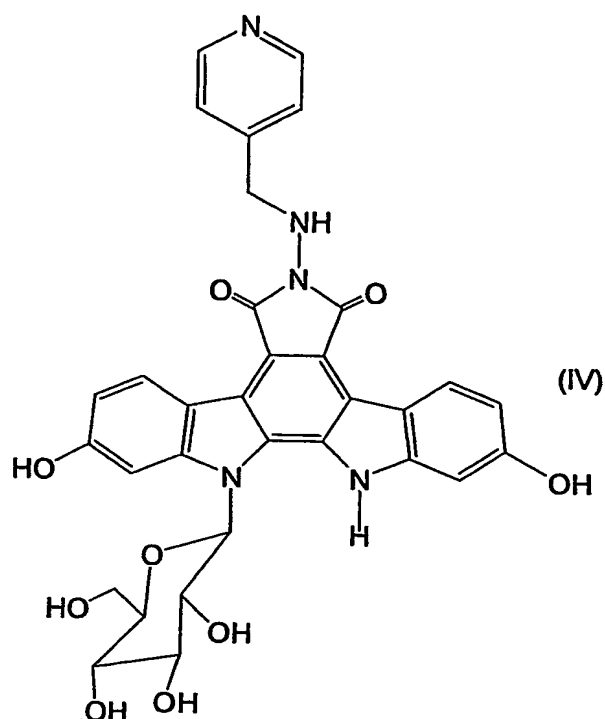
で示される化合物；

下記式 (III)：



5 で示される化合物；又は

下記式 (IV)：



で示される化合物である、請求の範囲 1 記載の遊離塩基、その医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

3. 式 (I) の化合物が、請求の範囲 2 記載の式 (I I) で示される化合物であり、かつ、その医薬上許容される塩が、塩酸塩、硫酸塩、又はメタンスルホン酸塩であるか；

式 (I) の化合物が、請求の範囲 2 記載の式 (I I I) で示される化合物であり、かつ、その医薬上許容される塩が塩酸塩、硫酸塩、又はメタンスルホン酸塩であるか；又は

- 10 式 (I) の化合物が、請求の範囲 2 記載の式 (I V) で示される化合物であり、かつ、その医薬上許容される塩が塩酸塩、硫酸塩、又はメタンスルホン酸塩である、請求の範囲 1 記載の医薬上許容される塩。

4. 式 (I) の化合物が、請求の範囲 2 記載の式 (I I) 、(I I I) 、又は (I V) で示される化合物である、請求の範囲 1 記載の溶媒和物。

- 15 5. 式 (I) の化合物が、請求の範囲 2 記載の式 (I I) で示される化合物であり、その医薬上許容される塩がメタンスルホン酸塩であり、かつ、エタノール和物である、請求の範囲 1 記載の溶媒和物。

6. 請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物の製造方法であって、

非晶形の式(I)で示される化合物に対して、1等量から100等量の対応する酸を含むか又は適量の酢酸を含んでもよい有機溶媒溶液を、その濃度が50

5 mg/Lから1g/Lになるように加える工程；

得られた溶液を加熱環流する工程；

必要に応じて、得られた溶液を濾過することにより不溶物を除去する工程；

得られた溶液から溶媒を留去し、濃縮する工程；

得られた固体の懸濁溶液を加熱環流する工程；

10 得られた懸濁溶液を0℃から35℃に冷却する工程；及び

得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法。

7. 請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物の製造方法であって、

非晶形の式(I)で示される化合物を、1等量から100等量の対応する酸を含むか又は適量の酢酸を含んでもよい有機溶媒溶液に懸濁させる工程；

15 得られた溶液を40℃から130℃で加熱攪拌する工程；

得られた溶液を0℃から35℃に冷却する工程； 及び

得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法。

8. 請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物の製造方法であって、

20

非晶形の式(I)で示される化合物を、水又は1等量から100等量の対応する酸を含む水溶液に加える工程；

得られた溶液を40℃から130℃で加熱攪拌する工程；

必要に応じて、得られた溶液を濾過することにより不溶物を除去する工程；

25 得られた反応溶液の温度を0℃から35℃に下げながら攪拌する工程；及び

得られた結晶を単離する工程、を含むことを特徴とする前記方法。

9. 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

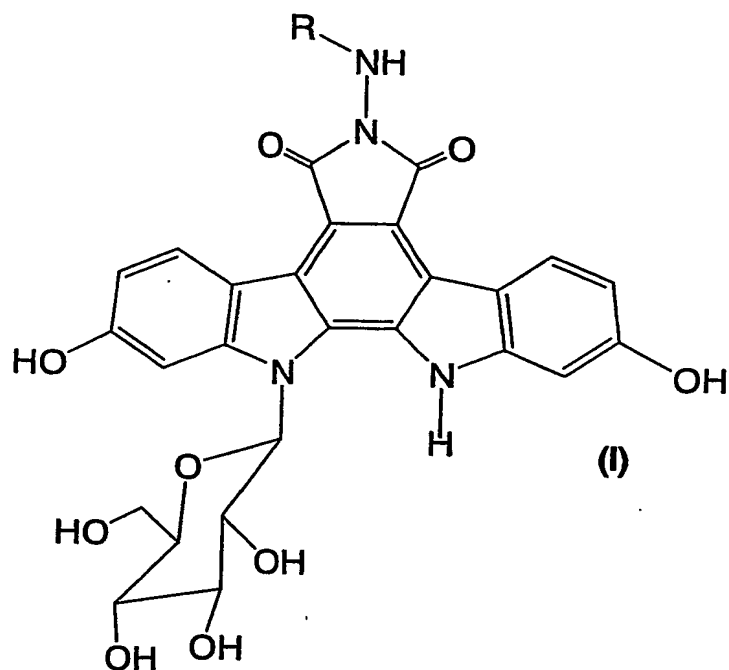
10. 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物の遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物を有効成分として含む、抗がん剤。

5 11. 請求の範囲1記載の結晶形態の式(I)で示される化合物を用いた、注射用抗がん剤。

12. 式(I)で示される化合物が、請求の範囲2記載の式(II)、(III)、又は(IV)で示される化合物である、請求の範囲11記載の注射用抗がん剤。

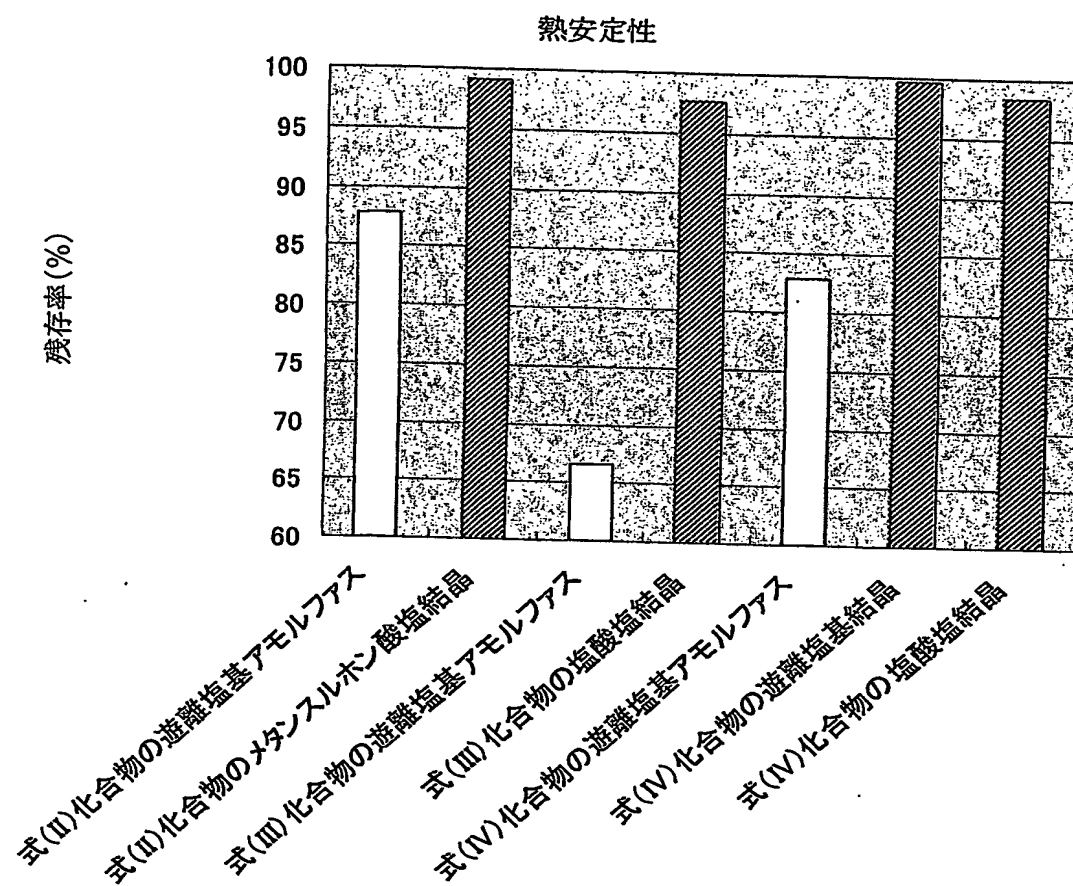
# 要 約 書

本発明は、下記式 (I) :

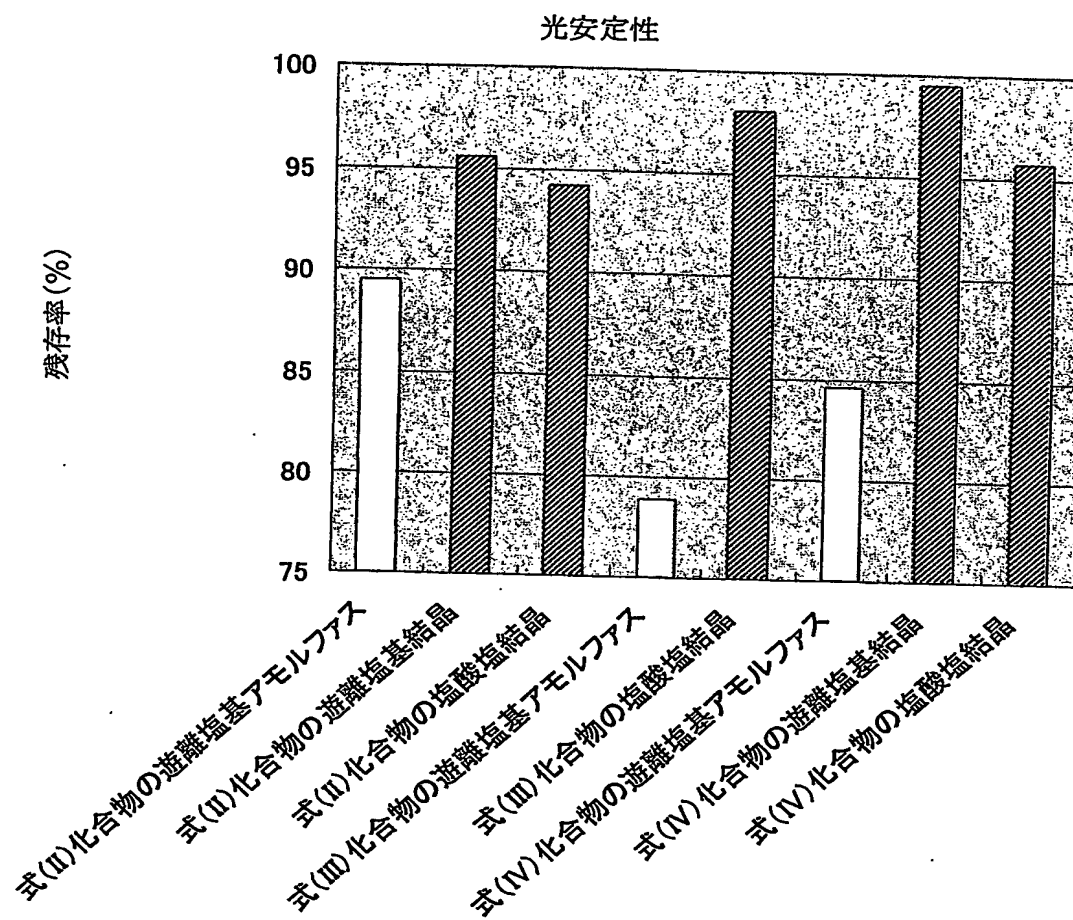


- 5 (式中、R は、無置換又はヒドロキシメチル基で置換されたピリジルメチル基を表す。) で示される結晶形態の 6-N-ピリジルメチルアミノ-12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシ-12-β-D-グルコピラノシル-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオンの遊離塩基、その医薬上許容される塩又はその溶媒和物に関する。

第 1 図

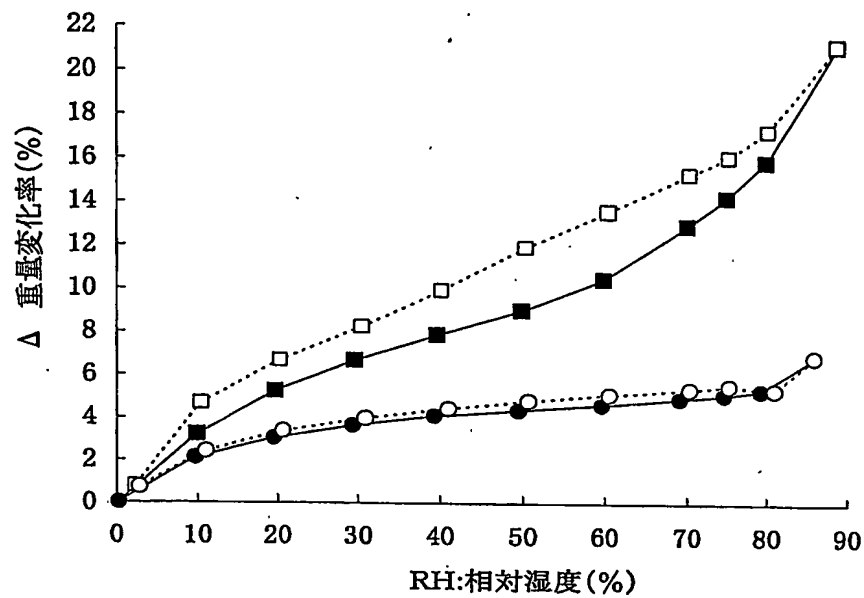


第2図



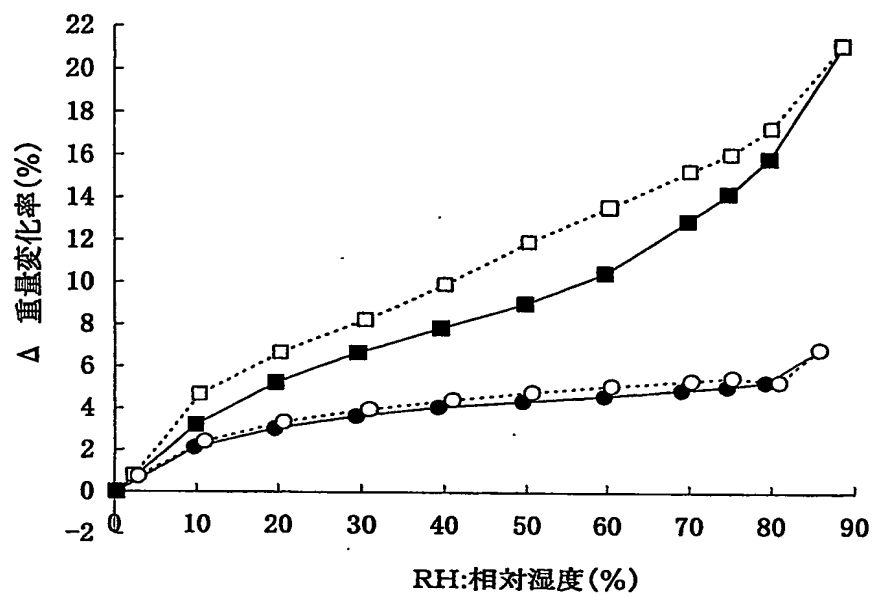
3 / 8

第3図



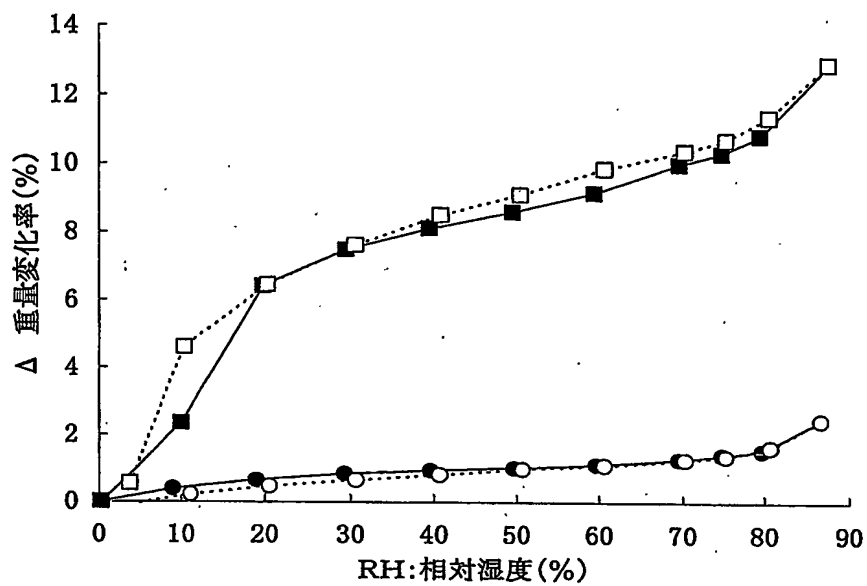


第3图

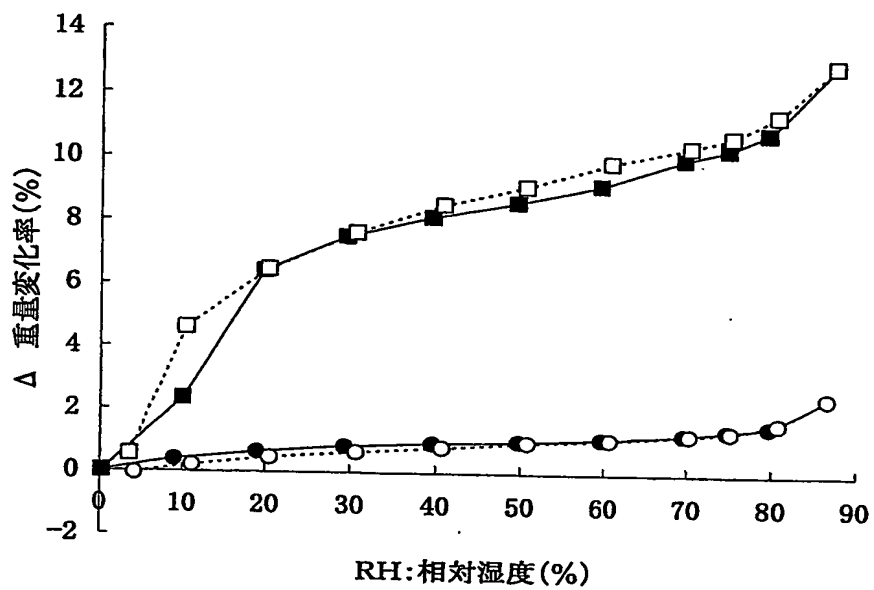


4 / 8

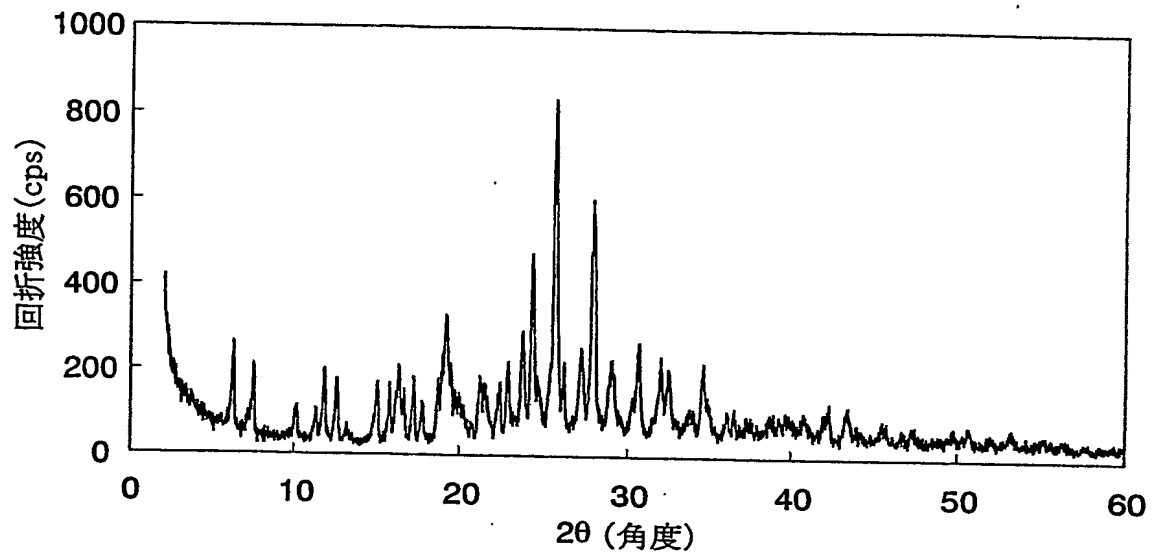
第4図



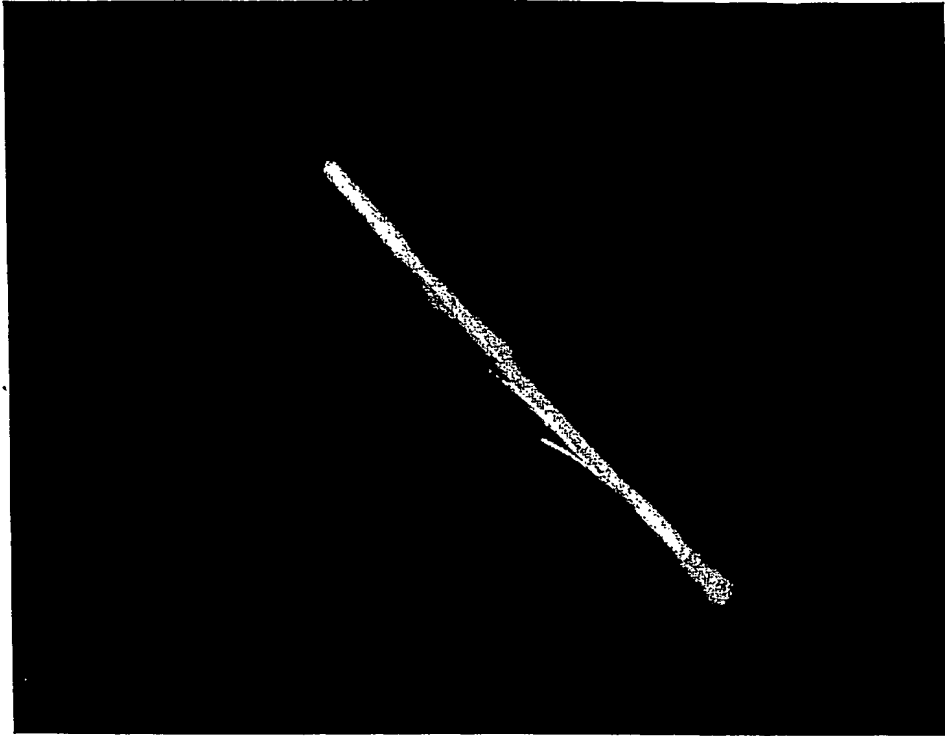
第4図



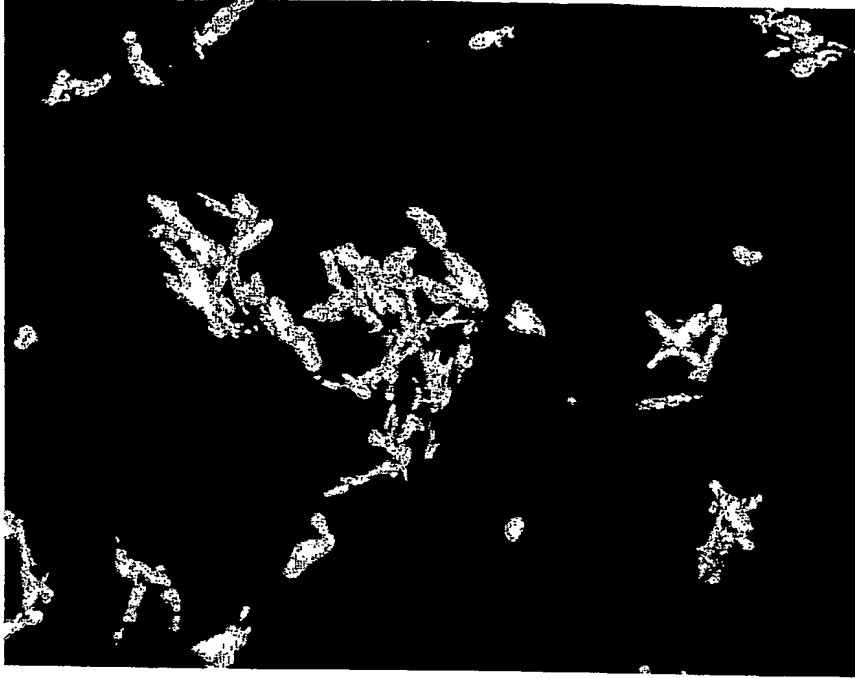
第5图



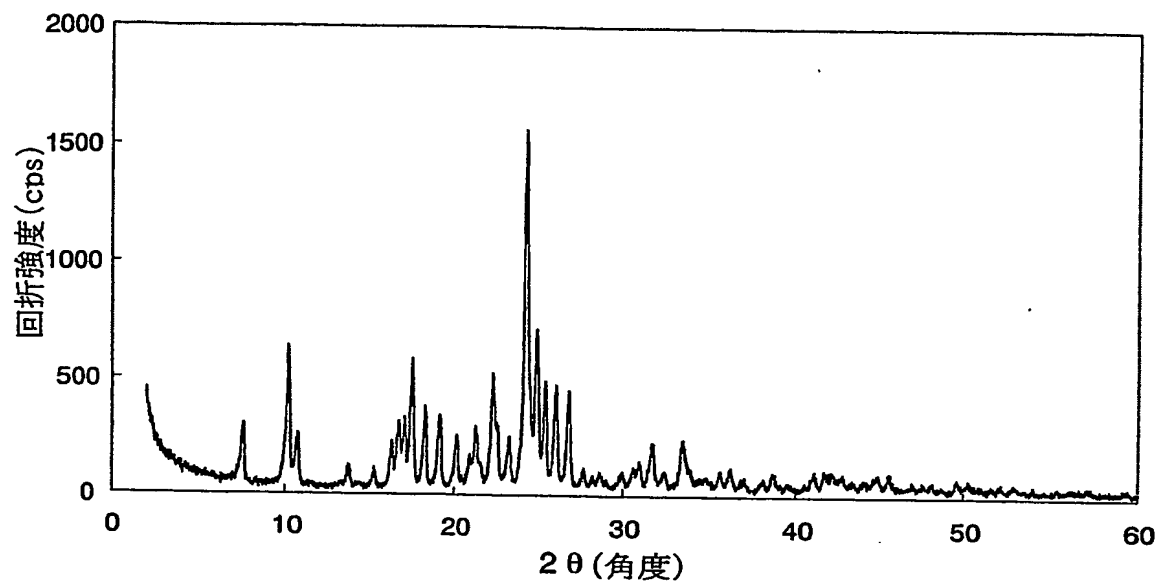
第6図



第7図



第 8 图



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**